# Synthetische Versuche aus dem Gebiete der Nebennierenrindenhormone

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

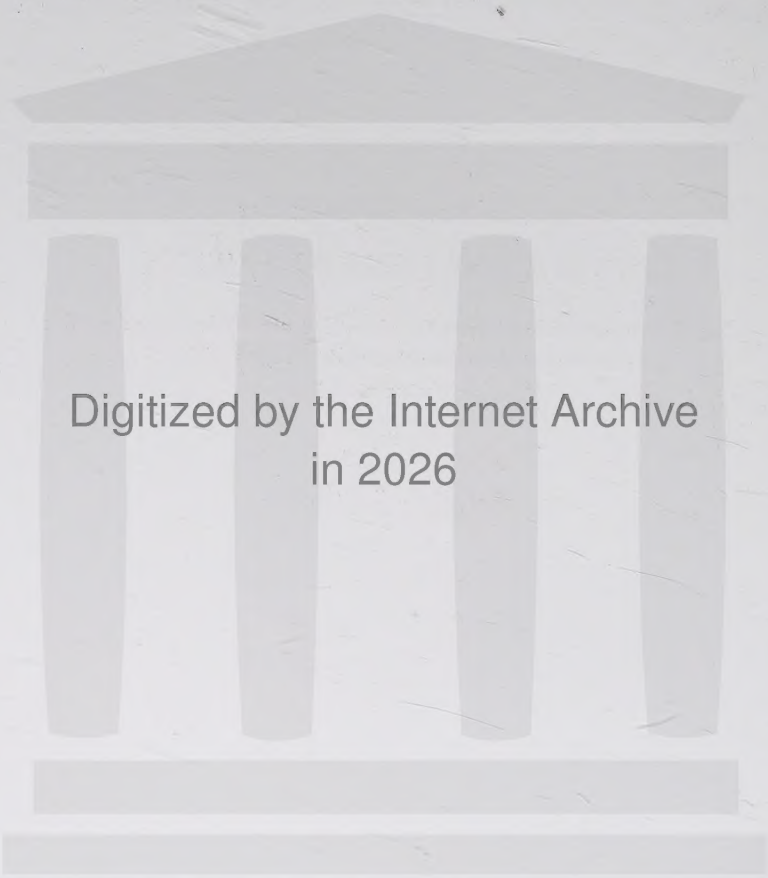
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Walter Schindler
aus Basel

---

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1942


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546712_0065

# Synthetische Versuche aus dem Gebiete der Nebennierenrindenhormone

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Walter Schindler
aus Basel

---

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1942

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *K. Leupin*.

Basel, den 17. Mai 1941.

Prof. Dr. *W. Kuhn*.
Dekan.

Herrn *Walter Schindler* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 17. Mai 1941 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 17. Mai 1941 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*Synthetische Versuche aus dem Gebiete der Nebennierenrindenhormone*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

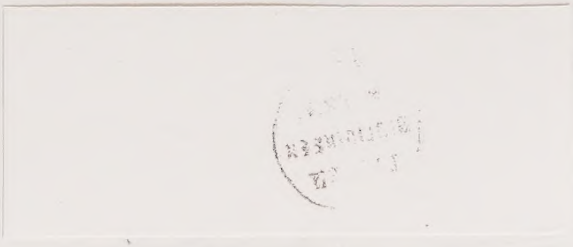
R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXIII, Fasciculus Quartus, 1940 und Volumen XXIV, Fasciculus Tertius, 1941.

MEINER LIEBEN MUTTER

UND

DEM ANDENKEN MEINES VATERS



## Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

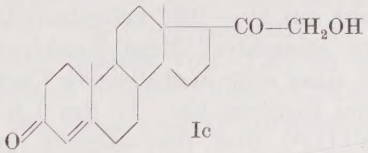
### Phosphorsäure- und p-Toluolsulfonsäure-ester des Desoxy-corticosterons und verwandter Stoffe.

---

p-Toluolsulfonsäure-ester = „Tosylester" primärer Alkohole lassen sich im allgemeinen sehr leicht bereiten, wenn man die Alkohole in Pyridinlösung mit Tosylchlorid bei Zimmertemperatur stehen lässt. Diese einfache Reaktion:

$$R{-}OH + ClSO_2{-}C_6H_4CH_3 \xrightarrow{\text{Pyridin}} R{-}OSO_2{-}C_6H_4CH_3$$

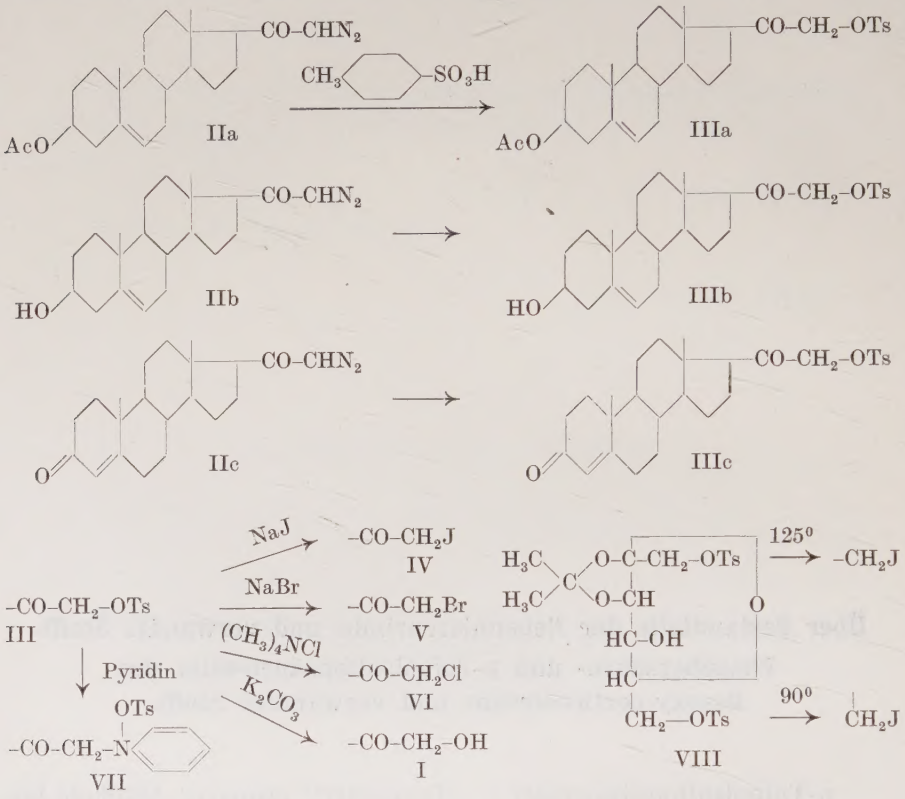
versagt jedoch anscheinend beim Desoxy-corticosteron (Ic) und anderen Pregnan-Derivaten mit der Ketol-Seitenkette $-CO-CH_2OH$.




Ic

Wir vermuteten, dass dies nicht daran liegt, dass solche Ketole nicht in Reaktion treten, sondern dass die primär entstehenden Tosylester $-CO-CH_2OTs$ mit dem Pyridin rasch weiter reagieren. Um dies zu prüfen, wurden die Tosylester einiger solcher Ketole auf

einem anderen Wege, nämlich durch Umsetzung der entsprechenden Diazo-ketone mit wasserfreier p-Toluol-sulfonsäure bereitet.




Aus den 3 Diazo-ketonen (IIa, b, c) liessen sich in dieser Weise leicht die 3 Tosylester (IIIa, b, c) bereiten. Diese Tosylester (III) zeigen nun in der Tat eine bemerkenswerte Reaktionsfähigkeit.

Mit Natriumjodid in Aceton tritt bereits bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten Umsetzung zu den Jodketonen (IV) ein. Der Austausch der Tosyloxy-Gruppe gegen Jod ist für Tosylester primärer Alkohole charakteristisch[1]), doch ist hierfür meist mehrstündiges Erhitzen im Bombenrohr auf 80—100° erforderlich. Die Nachbarschaft der Carbonyl-Gruppe erleichtert diese Reaktion somit ganz enorm. Es ist von Interesse, dass eine acetalisierte Carbonyl-Gruppe gerade den entgegengesetzten Einfluss hat. In der 1,6-Ditosyl-monoaceton-*d*-fructo-furanose (VIII)[2]) und der ähnlich gebauten 1,6-Ditosyl-monoaceton-*l*-sorbose[3]) lässt sich die 6-ständige Tosyloxy-Gruppe

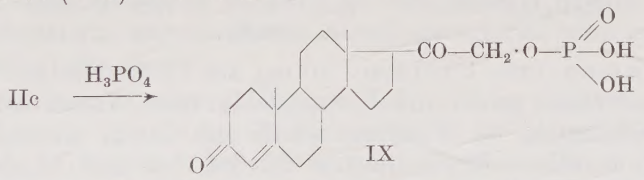
[1]) Vgl. *J. W. H. Oldham, J. K. Rutherford*, Am. Soc. **54**, 366 (1932).
[2]) *W. Th. J. Morgan, T. Reichstein*, Helv. **21**, 1023 (1938).
[3]) *H. Müller, T. Reichstein*, Helv. **21**, 263 (1938).

normal bei ca. 90° durch Jod ersetzen. Um die 1-ständige Tosyloxy-Gruppe, die der acetalisierten CO-Gruppe benachbart ist, umzusetzen, ist es jedoch nötig, längere Zeit auf 125° zu erhitzen. Die so zugänglichen Jodketone (IV) sind sehr zersetzliche Stoffe, die ihr Jod ausserordentlich leicht abgeben, beispielsweise schon beim Übergiessen mit Essigsäure.

In ähnlicher Weise werden aus den Tosylestern (III) die Bromketone (V) erhalten, wenn man sie mit einer Suspension von Natriumbromid in Aceton oder einer Lösung dieses Salzes in Methanol längere Zeit kocht. Auch die Überführung in Chlorketon (VI) gelingt leicht, doch ist hierfür Natriumchlorid ungeeignet, da es in Aceton und Methanol zu wenig löslich ist. Verwendet man jedoch eine Suspension von Tetramethyl-ammonium-chlorid in Aceton, so lässt sich die Umsetzung leicht erreichen.

Gegen Kaliumbicarbonat in wässrigem Methanol sind die Tosylester (III) bei Zimmertemperatur recht beständig. Mit Kaliumcarbonat dagegen tritt unter denselben Bedingungen nach 24 Stunden Verseifung zu den freien Ketolen (I) ein.

Mit Pyridin reagieren die Tosylester (III) schon bei Zimmertemperatur allmählich, beim Erhitzen sehr rasch und liefern quartäre Pyridiniumsalze (VII). Aus diesem Grunde lassen sich auch die Tosylester (III) auf dem sonst üblichen Wege aus (I) in Pyridinlösung nicht bereiten, da sie sich unter den Reaktionsbedingungen bald nach dem Entstehen in (VII) verwandeln.




In ganz ähnlicher Weise wurde aus (IIc) mit wasserfreier Phosphorsäure der Desoxy-corticosteron-phosphorsäure-ester (IX) erhalten und als Mono-natriumsalz isoliert. Dieser Stoff hat ein gewisses biologisches Interesse, da nach der Theorie von *Verzár* die Hormone der Nebennierenrinde an den Phosphorylierungsvorgängen im Organismus beteiligt sind. Es wäre denkbar, dass die Ketole durch Aufnahme und Abgabe von Phosphorsäure als Überträger wirken. Die Prüfung des Natriumsalzes von (IX) an Ratten im *Everse-de Fremery*-Test[1]) hat jedoch ergeben, dass es dabei nur etwa dieselbe Wirksamkeit besitzt wie freies Desoxy-corticosteron (I). Das Präparat ist jedoch zum Unterschied von (I) und dessen Acetat sehr leicht wasserlöslich, und es soll weiter geprüft werden, ob es aus diesem Grunde für bestimmte therapeutische Zwecke besondere Vorteile aufweist.

[1]) Wir danken der *N. V. Organon*, Oss, für die Ausführung dieser Prüfung.

## Experimenteller Teil.

Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-acetat-(3)-tosylat-(21)(IIIa)

200 mg 21-Diazo-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (IIa)[1]) wurden in 3 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit der Lösung von 200 mg im Hochvakuum destillierter p-Toluol-sulfonsäure in 3 cm³ absolutem Benzol versetzt. Schon bei Zimmertemperatur trat leichte Gasabspaltung ein, die durch Erwärmen auf 45°—50° während 10 Minuten vervollständigt wurde. Es wurden etwa 12 cm³ Gas gemessen. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in absolutem Benzol gelöst und nach Zusatz der doppelten Menge Pentan durch eine mit Pentan bereitete Säule von 6 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde nun so lange mit Benzol-Pentan (1:1) nachgewaschen, bis eine eingedampfte Probe des Filtrats keinen Rückstand mehr hinterliess. Die eingedampften Filtrate wurden in einer Spur Äther gelöst und mit Pentan versetzt längere Zeit stehen gelassen. Falls Impfmaterial vorliegt, tritt die Krystallisation sofort ein. Nach Waschen mit Pentan wurden 144 mg farblose Krystalle erhalten, die bei 120—121° schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

4,895 mg Subst. gaben 12,27 mg $CO_2$ und 3,37 mg $H_2O$
10,240 mg Subst. gaben 4,56 mg $BaSO_4$
$C_{30}H_{40}O_6S$ (528,68) Ber. C 68,15 H 7,63 S 6,06%
Gef. „ 68,38 „ 7,70 „ 6,11%

Reaktion mit Pyridin. 10 mg des 21-Tosylesters wurden in 4 Tropfen Pyridin gelöst und ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit etwas Benzol versetzt, wobei ein farbloses Krystallpulver ausfiel, das nach dem Waschen mit Äther bei 228° korr. unter Zersetzung schmolz. Dasselbe Produkt wird erhalten, wenn der Tosylester mit Pyridin mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen wird. Mit wässriger Natronlauge gibt es die für solche Pyridiniumsalze typische Gelbfärbung.

Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-monotosylat-(21) (IIIb).

100 mg 21-Diazo-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (IIb)[1]) wurden, genau wie oben beim Acetat beschrieben, behandelt. Bei der Chromatographie wurde das gesuchte Produkt (IIIb) erst aus den mit Benzol eluierbaren Anteilen erhalten. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan liessen sich 62 mg farblose Krystalle vom Smp. 123—124° gewinnen. Mit dem Acetat (IIIa) gaben sie bei der Mischprobe eine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Zur Identifizierung wurde eine Probe von 10 mg mit 10 Tropfen Essigsäure-anhydrid 5 Minuten gekocht.

[1]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

Die Aufarbeitung gab farblose Krystalle, die nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem Acetat (IIIa) identisch waren.

Pregnen-(4)-ol-(21)-dion-(3,20)-tosylat (IIIc).

85 mg 21-Diazo-progesteron (IIc)[1]) wurden in absolutem Benzol mit 106 mg im Hochvakuum destillierter p-Toluolsulfonsäure auf 50° erwärmt. Nach 10 Minuten waren ca. 6 cm³ Gas abgespalten. Dann wurde mit Äther verdünnt, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert und gab 60 mg farbloser Blättchen, die bei 170—171° korr. schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

4,83 mg Subst. gaben 12,255 mg $CO_2$ und 3,21 mg $H_2O$
11,448 mg Subst. gaben 5,535 mg $BaSO_4$

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{28}H_{36}O_5S$ (484,62) | Ber. C 69,39 | H 7,48 | S 6,61% |
| | Gef. „ 69,29 | „ 7,38 | „ 6,63% |

Einwirkung von Kaliumbicarbonat und Kaliumcarbonat.

50 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-monotosylat-(21) (IIIb) vom Smp. 123–124° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 20 mg Kaliumbicarbonat in 0,4 cm³ Wasser versetzt und 48 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurden noch 2 cm³ Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Der Auszug wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Beim Animpfen krystallisierte nur unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 122–124° (Mischprobe ebenso).

50 mg Monotosylat (IIIb) wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 28 mg Kaliumcarbonat in 0,4 cm³ Wasser versetzt und 21 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung wurde wie oben durchgeführt und ergab in Äther schwer lösliche Krystalle, die aber unscharf bei ca. 150° schmolzen. Zur Charakterisierung wurden sie acetyliert. Zu diesem Zwecke wurde das ganze Rohprodukt in 0,3 cm³ Pyridin gelöst und mit 0,15 cm³ Essigsäureanhydrid 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurde reines Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat vom Smp. 163° korr.[2]) erhalten (Mischprobe ebenso).

21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (IVa) aus (IIIa).

100 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-acetat-(3)-tosylat-(21) (IIIa) wurden in 0,5 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 0,1 g

[1]) *T. Reichstein, J. v. Euw*, Helv. **23**, 136 (1940).
[2]) *T. Reichstein, C. Montigel*, Helv. **22**, 1212 (1939).

Natriumjodid in 0,7 cm³ Aceton versetzt. Schon bei Zimmertemperatur begann sehr rasch die Abscheidung von toluolsulfonsaurem Natrium. Durch kurzes Kochen wurde die Reaktion beendigt. Es wurde im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die hellbraune Ätherlösung wurde mit Natriumthiosulfatlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die spontan einsetzende Krystallisation durch Zusatz von Pentan vervollständigt. Erhalten wurden 75 mg Krystalle vom Smp. 126—128°. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan liess sich der Smp. noch auf 129—131° erhöhen. Die Substanz ist in reinem Zustand farblos, färbt sich beim Liegen aber meist bald gelblich. Wahrscheinlich ist der zu geringe Jodgehalt der Analyse auf teilweise Zersetzung zurückzuführen. Es wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

5,031 mg Subst. gaben 10,815 mg $CO_2$ und 3,17 mg $H_2O$
6,281 mg Subst. gaben 2,71 mg AgJ
$C_{23}H_{33}O_3J$ (484,41) Ber. C 57,02 H 6,87 J 26,20%
Gef. „ 58,23 „ 7,05 „ 23,32%

21-Brom-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (Vb) aus (IIIb).

50 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-monotosylat-(21) (IIIb) wurden mit der Lösung von 150 mg Natriumbromid in 10 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Beim Impfen mit 21-Brom-pregnenolon trat Krystallisation ein, die durch Zusatz von Pentan vervollständigt wurde. Die Krystalle schmolzen bei 149—151° und gaben mit einer aus 21-Diazo-pregnenolon mit Bromwasserstoff bereiteten Probe von 21-Brom-pregnenolon keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Aus der Mutterlauge wurde noch etwas unverändertes Ausgangsmaterial (IIIb) zurückerhalten.

21-Chlor-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (VIa) aus (IIIa).

50 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-acetat-(3)-tosylat-(21) (IIIa) wurden in 3 cm³ Aceton gelöst und nach Zugabe von 120 mg Tetramethyl-ammonium-chlorid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab Krystalle, die roh bei 148—154° schmolzen. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig absolutem Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 155—156° korr. Die Mischprobe mit 21-Chlor-pregnenolon-acetat (VIa) gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Desoxy-corticosteron-phosphorsaures Natrium (Natriumsalz von IX).

In den Hauptraum eines mit Ansatz versehenen Rundkölbchens wurden 250 mg krystallisierte Phosphorsäure eingetragen und durch

1-stündiges Erhitzen im Hochvakuum auf 145—150° vollständig entwässert. Nach dem Erkalten wurde trockene Luft eingelassen und der glasige Rückstand in 5 cm³ Dioxan gelöst, das vorher mit Natrium bis zum Blankbleiben des Metalls gekocht und dann abdestilliert war. In den Anhang des Kölbchens wurden hierauf 480 mg 21-Diazo-progesteron, in 4 cm³ ebenso gereinigtem Dioxan gelöst, eingetragen. Das Kölbchen wurde hierauf verschlossen und mit einer Messvorrichtung für das abzuspaltende Gas verbunden. Beim Einkippen und Vermischen der Lösungen trat zunächst keine Gasentwicklung auf, diese setzte jedoch beim Erwärmen auf 45—50° rasch ein. Nach etwa 10 Minuten waren 27 cm³ Gas entwickelt und die Reaktion beendet. Nun wurde im Vakuum bei 25° eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei eine harzige Fällung entstand. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit reichlichen Mengen neutralen, frisch destillierten Essigesters wurde diese in Lösung gebracht. Die Essigesterlösungen wurden zur Entfernung freier Phosphorsäure drei mal mit je 5 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst und so lange tropfenweise Natriummethylatlösung zugegeben, bis die Tüpfelprobe auf Lackmus eben leicht alkalische Reaktion anzeigte. Hierfür wurde die Lösung von 30 mg Natrium in 1,2 cm³ Methanol benötigt. Die kaum getrübte Methanollösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand bei 40° gut getrocknet und hierauf in absolutem Alkohol aufgenommen. Es fiel dabei etwas unlösliches Material aus, das abfiltriert und mit absolutem Alkohol gewaschen wurde. Die alkoholische Lösung wurde im Vakuum zum dünnen Sirup eingeengt und dieser unter Rühren so lange mit Aceton versetzt, bis keine weitere Fällung mehr eintrat. Der Niederschlag wurde auszentrifugiert, 5mal gründlich mit Aceton-Äther (1:1), dann noch einmal mit Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Produkt stellt ein fast farbloses, amorphes oder höchstens mikro-krystallines Pulver dar, das sich in Wasser und Alkohol gut löst, sehr wenig jedoch in Aceton und fast gar nicht in Äther und Benzol. Für die Phosphor-Bestimmung nach *Pregl* wurde die Substanz vorher im *Kjeldahl*-Kölbchen durch Abrauchen mit Salpetersäure und etwas Schwefelsäure in Gegenwart eines Platintetraeders aufgeschlossen.

21,3 mg Subst. gaben 101 mg Ammonium-phosphor-molybdat

$C_{21}H_{30}O_6PNa$ (432,47) Ber. P 7,17 Gef. P 6,88%

Die Mikroanalysen, ausser der Phosphorbestimmung, wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

## Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.
## Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21).

Aus den in der 41. Mitteilung[1]) dargelegten Gründen, insbesondere zur Prüfung der Frage, ob Oxyaldehyde der Pregnan-Reihe „Cortinwirksamkeit" besitzen, wurde die Teilsynthese des Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-als-(21) (VIII) durchgeführt[2]).

Ausgangspunkt war das Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-dimethylacetal (I)[3]). Durch Reduktion mit Aluminium-isopropylat

[1]) *J. von Euw, T. Reichstein*, Helv. **23**, 1114 (1940).

[2]) Diese Arbeiten wurden zunächst unabhängig voneinander in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität und in den Laboratorien der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel durchgeführt. Die Resultate werden daher gemeinsam publiziert.

[3]) *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **22**, 1124 (1939).

und Isopropylalkohol nach *Ponndorf-Meerwein*[1]) liess sich die Ketogruppe reduzieren. Von den zwei theoretisch möglichen Diolen (IIa) und (IIb) wurde nur eine Form in reinem Zustand isoliert. Sie wird willkürlich entsprechend (IIa) formuliert, ebenso die weiteren daraus entstehenden Umsetzungsprodukte. Milde Acetylierung dieses Diols gibt das 3-Monoacetat (III), während unter energischeren Bedingungen das Diacetat (IV) erhalten wird. Durch partielle Verseifung mit Kaliumcarbonat bei Zimmertemperatur lässt sich aus letzterem das 20-Monoacetat (V) gewinnen. Dieses liefert bei der Oxydation nach *Oppenauer*[2]) durch Kochen mit Aluminium-tert.butylat und Aceton in Benzollösung das Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat (VI). Durch alkalische oder saure Verseifung wird daraus das freie Oxyacetal (VII) erhalten. Dieses lässt sich einfacher auch direkt aus (II) durch partielle Oxydation nach *Oppenauer* gewinnen[3]). Durch Acetylierung wird es erwartungsgemäss wieder in (VI) übergeführt. In Übereinstimmung mit der Konstitution zeigen die $\alpha,\beta$-ungesättigten Ketone (VI) und (VII) im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption. Im Kurvenbild (Fig. 1) wird das Absorptionsspektrum von (VII) in Alkohol wiedergegeben, als Vergleich ferner die Kurven der Verbindungen (I) und (II). Bei (I) findet sich nur die flache Bande der Ketogruppe, bei (II) wird lediglich Endabsorption beobachtet[4]).

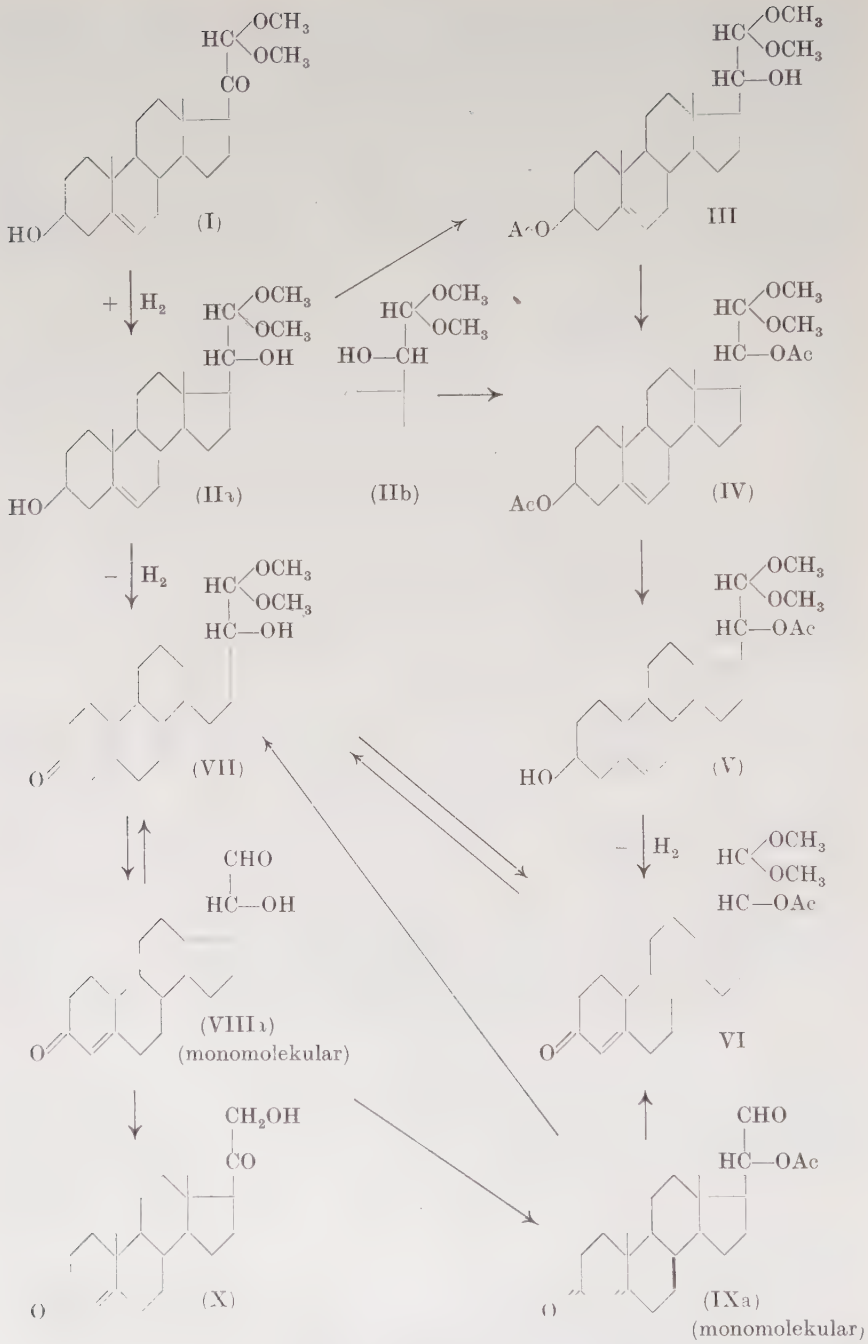
Durch Hydrolyse mit Salzsäure in wässriger Essigsäure lässt sich das Acetal (VII) spalten und der freie Aldehyd (VIII) in krystallisierter Form gewinnen. Es ist wahrscheinlich, dass der krystallisierte Aldehyd nicht die monomolekulare Formel (VIIIa) besitzt, sondern entweder dimolekular als Dioxanderivat (VIIIb) oder trimolekular entsprechend Formel (VIIIc) gebaut ist. In Lösung dürfte ein Gleichgewicht zwischen der monomolekularen Form (VIIIa) und den polymeren Formen bestehen. Dafür spricht, dass mit methylalkoholischer Salzsäure das monomolekular gebaute Acetal (VII) zurückerhalten wird, ferner der Umstand, dass durch Kochen mit Pyridin Isomerisierung zu Desoxy-corticosteron (X) eintritt, das in Form seines Acetates isoliert wurde. Durch Acetylierung des Aldehyds wird das „Monoacetat" (IX) in farblosen Krystallen erhalten, dem aber mit Sicherheit ebenfalls nicht die monomolekulare Formel (IXa) zukommt. Darauf deutet schon der hohe Schmelzpunkt von

[1]) *W. Ponndorf*, Z. angew. Chem. **39**, 138 (1926); *H. Meerwein, R. Schmidt*, A. **244**, 221 (1925).

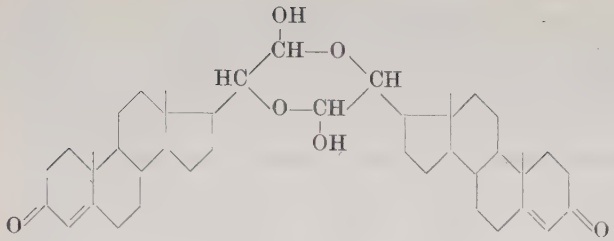
[2]) *R. Oppenauer*, R. **56**, 137 (1937).

[3]) Über partielle Oxydationen mit Aluminaten vgl. *K. Miescher* und *A. Wettstein*, Helv. **22**, 1263 (1939), sowie 33. Mitteilung, *H. Reich* und *T. Reichstein*, „Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie", eingesandt am 8. März 1940, erscheint voraussichtlich demnächst.

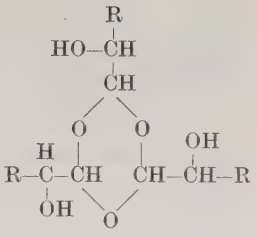
[4]) Wir verdanken die Messungen Herrn P. D. Dr. *F. Almasy*, Zürich.




oder (IXb) (dimolekular) entspr. VIIIb mit –OAc statt –OH
oder (IXc) (trimolekular) entspr. VIIIc mit –OAc statt –OH



(VIIIb) (dimolekular)



(VIIIc) trimolekular

(R = 3-Keto-androstenyl-rest)

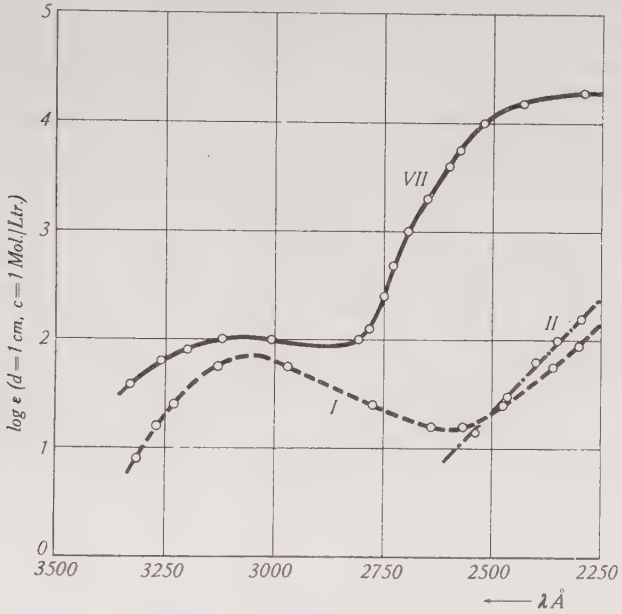


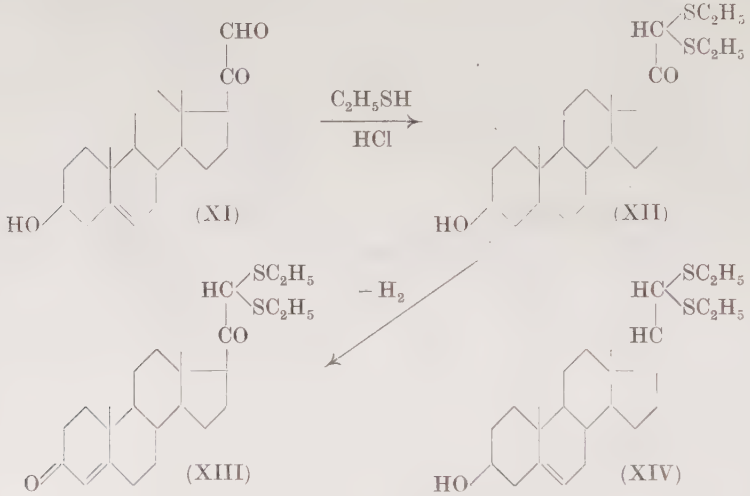

Fig. 1.

I = $\Delta^5$-Pregnen-(3)-ol-(20)-on-(21)-al-dimethylacetal.
II = $\Delta^5$-Pregnen-(3,20)-diol-(21)-al-dimethylacetal.
VII = $\Delta^4$-Pregnen-(3)-on-(20)-ol-(21)-al-dimethylacetal.

255° und die geringe Löslichkeit in Äther, Alkohol und Aceton, vor allem aber die Tatsache, dass dieses Acetat im Hochvakuum bis 230° nicht sublimierbar ist, während das isomere Desoxy-corticosteron (X) und sein Acetat schon bei etwa 180° glatt sublimieren. Die Molekulargewichtsbestimmung in Campher nach *Rast* ergab wenig übereinstimmende Werte zwischen 995 und 1345, die also eher für eine trimolekulare Formel (IXc) sprechen, die dimolekulare (IXb) aber nicht sicher ausschliessen. Für die trimolekulare Formel (IXc) spricht der Umstand, dass aus dem acetylierten Aldehyd mit methylalkoholischer Salzsäure unter milden Bedingungen neben dem Oxy-acetal (VII) auch etwas Acetoxy-acetal (VI) gebildet wird. Bei einem Dioxan-

derivat (IXb) müsste eine gleichzeitige Verschiebung der Acetylgruppe aus 21- in 20-Stellung eintreten, was durchaus möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist.

Der freie Aldehyd (VIII) und sein Acetat (IX) reduzieren alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur, wenn auch weniger schnell als Desoxy-corticosteron (X) und sein Acetat. Sie geben die rote Aldehydreaktion beim Erwärmen mit 1,4-Dioxynaphtalin in Eisessig und Salzsäure nach *Raudnitz* und *Puluj*[1]) sehr deutlich. Diese Reaktion fällt auch bei allen Oxyaldehyd-acetalen (II)—(VII) positiv aus, während das Ketoaldehyd-acetal (I), wie früher erwähnt, mit diesem Reagens nur eine Gelbfärbung zeigt, ebenso wie (X) und sein Acetat auch höchstens nur eine leichte Gelbfärbung liefern.




Bevor die hier beschriebene Reaktionsfolge abgeschlossen war, wurde gleichzeitig noch ein zweiter Weg zur Erreichung desselben Zieles versucht. Das Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)[2]) (XI) wurde mit Äthyl-mercaptan und Salzsäuregas umgesetzt und lieferte das Diäthyl-mercaptal (XII), das in Form farbloser Krystalle erhalten werden konnte. Daneben trat teilweise Spaltung und Bildung von 3-Oxy-ätiocholen-(5)-säure ein. Das Mercaptal (XII) liess sich zwar leicht nach *Oppenauer* zum entsprechenden Keton (XIII) oxydieren, hingegen stiess die Reduktion zum Dioxymercaptal (XIV) durch Kochen mit Aluminium-isopropylat und Isopropylalkohol auf Schwierigkeiten, Die Mercaptalgruppen hindern die benachbarte Ketogruppe offenbar viel stärker als die Acetalreste in (I). Von weiteren Versuchen wurde daher abgesehen.

[1]) *H. Raudnitz, G. Puluj,* B. **64**, 2212 (1939).
[2]) *H. Reich, T. Reichstein,* Helv. **22**, 1124 (1939).

## Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Mikroanalysen wurden teils im Laboratorium der *Ciba* in Basel, teils von Herrn Dr. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.)

### Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal (II).

840 mg Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-dimethylacetal (I) wurden in einem 100 cm³ fassenden Destillierkolben in Toluol gelöst und durch vollständiges Eindampfen im Vakuum getrocknet. Dann wurden 20 cm³ absoluter Isopropylalkohol und 1,2 g frisch im Hochvakuum destilliertes Aluminium-isopropylat zugegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss langsam destilliert, so dass pro Minute etwa 1—2 Tropfen übergingen. Im selben Tempo wurde frischer absoluter Isopropylalkohol zugetropft, um das Volumen der siedenden Flüssigkeit ungefähr konstant zu halten. Das Destillat wurde von Zeit zu Zeit mit verdünnter, wässriger Natriumnitroprussiat-Lösung und etwas Alkali auf Aceton geprüft. Die Reaktion war am Anfang stark positiv, wurde dann schwächer und war nach 6 Stunden völlig negativ. Es wurde noch 2 Stunden weitergekocht (insgesamt also 8 Stunden), hierauf im Vakuum fast zur Trockne gedampft, in viel Äther aufgenommen und mit gesättigter Seignettesalzlösung, der etwas Soda zugesetzt wurde, dann mit Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Der Rückstand krystallisierte und schmolz roh bei 96—116°. Durch öfteres Umkrystallisieren konnte daraus das reine Diol (II) vom Smp. 134° erhalten werden. Leichter ist es über das Diacetat (IV) zu gewinnen.

### Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal-diacetat (IV).

Das obgenannte Rohprodukt wurde in 2 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend noch 2 Stunden auf 70° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure in Gegenwart von Eis, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt. Es trat bald reichliche Abscheidung von farblosen, flachen Nadeln ein, die nach dem Waschen mit Pentan bei 180—182° schmolzen und 350 mg wogen. Die Mutterlaugen wurden über 15 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch nach der Durchlaufmethode gereinigt. Aus den mit absolutem Benzol eluierbaren Anteilen wurden nochmals 350 mg Krystalle erhalten, die zusammen mit den Obgenannten durch Lösen in absolutem Äther, starkes Einengen und Zusatz von Pentan umkrystallisiert wurden. Der Schmelzpunkt erhöhte sich dabei auf 185—186° und wurde durch

weiteres Umkrystallisieren nicht mehr geändert. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -21{,}5^0 \pm 2^0$ ($c = 1{,}301$ in Aceton).

13,0 mg ± 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0{,}28^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,717 mg Subst. gaben 12,125 mg $CO_2$ und 3,85 mg $H_2O$ *(Schoeller)*
2,089 mg Subst. gaben 2,15 mg AgJ *(Zeisel) (Schoeller)*

$C_{27}H_{42}O_6$ (462,61) Ber. C 70,09 H 9,15 $-OCH_3$ 13,4%
Gef. „ 70,14 „ 9,13 „ 13,6%

Das Acetal gibt beim Erwärmen mit etwas Dioxynaphtalin in Eisessig und einem Tropfen Salzsäure eine starke Rotfärbung.

Freies Diol (II). 200 mg des obigen Diacetats (IV) wurden mit 8 cm³ Methanol und 2,4 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 1 cm³ Wasser wurde mit Kohlendioxyd gegen Resorcingelb neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt, etwas Wasser zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt, worauf bald Krystallisation eintrat. Die mit etwas Äther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 127—128° und wogen 160 mg. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Methanol wurden lange, feine Nadeln vom Smp. 135—136° erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -48^0 \pm 2^0$ ($c = 2{,}125$ in Methanol).

21,3 mg ± 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -1{,}02^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss gewogen und zur Verbrennung gebracht.

4,934 mg Subst. gaben 13,20 mg $CO_2$ und 4,40 mg $H_2O$ *(Schoeller)*

$C_{23}H_{38}O_4$ (378,53) Ber. C 72,98 H 10,18%
Gef. „ 73,01 „ 9,98%

Die Substanz gibt bei der Aldehydprobe mit Dioxynaphtalin nach *Raudnitz* und *Puluj* eine himbeerrote Färbung. Durch Acetylierung in der Wärme wird das oben beschriebene Diacetat zurückerhalten.

### Pregnen-(5)-diol-(3, 20)-al-(21)-dimethylacetal-monoacetat-(3) (III).

Eine Probe freies Diol (II) wurde in wenig absolutem Pyridin gelöst und mit der 2,5 Mol-Äquiv. entsprechenden Menge Essigsäureanhydrid 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung geschah wie beim Diacetat (IV) beschrieben. Das Rohprodukt wurde chromatographiert. Die ersten mit Benzol-Petroläther erhaltenen Eluate lieferten wenig Diacetat (IV) vom Smp. 185°. Die weiteren mit Benzol und mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate gaben aus Äther-Petroläther durch Einengen Krystalle, die bei 122,5—123° schmolzen

und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -21{,}4^0 \pm 3^0$ ($c$ = 0,594 in Aceton) zeigten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,770 mg Subst. gaben 12,47 mg $CO_2$ und 4,00 mg $H_2O$ *(Ciba)*

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,59%
Gef. „ 71,34 „ 9,38%

Die Substanz gibt bei der Aldehydprobe mit Dioxynaphtalin eine himbeerrote Färbung. Durch Acetylierung in der Wärme wird sie in das Diacetat (IV) vom Smp. 185° übergeführt.

### Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal-monoacetat-(20) (V).

730 mg Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal-diacetat (IV) wurden in 75 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 220 mg Kaliumcarbonat in 4 cm³ Wasser vermischt. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° wurde mit 10 cm³ Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt und die ausfallenden Krystalle in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt, worauf bald reichliche Krystallisation eintrat. Die mit Äther und Pentan gewaschenen Krystalle schmolzen bei 148—150°. Aus den Mutterlaugen konnte noch eine weitere Menge, im ganzen 470 mg, gewonnen werden. Durch Umkrystallisieren aus Methanol wurden farblose Nadeln vom Smp. 151—152° erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -17^0 \pm 2^0$ ($c$ = 1,423 in Methanol).

14,3 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{17} = -0{,}24^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,895 mg Subst. gaben 10,17 mg $CO_2$ und 3,30 mg $H_2O$ *(Ciba)*

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,59%
Gef. „ 71,26 „ 9,47%

Das Produkt gibt bei den Mischproben mit (III) und mit (IV) starke Schmelzpunktserniedrigungen. Die Reaktion mit Dioxynaphtalin ist positiv.

### Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat-(20) (VI).

670 mg Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal-monoacetat(20) (V) wurden durch Lösen in Benzol und Eindampfen im Vakuum getrocknet und mit 2,2 g Aluminium-tert.butylat, 35 cm³ trokkenem Aceton und 55 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in viel Äther aufgenommen, mit soda alkalischer Seignettesalzlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog

700 mg. Er wurde über eine Säule von 21 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol-Pentan (1:1) sowie mit absolutem Benzol erhaltenen Eluaten konnten nach Umkrystallisieren aus wenig Äther mit Pentan 450 mg Krystalle vom Smp. 110—112° erhalten werden. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol wurden farblose Nädelchen vom Smp. 112—113° erhalten. Sie besassen nach gutem Trocknen eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{15} = +111^0 \pm 4^0$ ($c = 1{,}432$ in Methanol).

14,5 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1{,}59^0 \pm 0{,}03^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,861 mg Subst. gaben 12,77 mg $CO_2$ und 4,03 mg $H_2O$ *(Schoeller)*

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15%
Gef. „ 71,69 „ 9,27%

Die Substanz zeigte in alkoholischer Lösung im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 242 mμ und log ε = 4,16[1]). Dieselbe Substanz wird aus (V) auch durch 1¼-stündiges Kochen mit Cyclohexanon und Aluminium-isopropylat in Toluol erhalten. Sie lässt sich im Molekularkolben bei 0,01 mm und 135° Badtemperatur unzersetzt destillieren. Die Aldehydreaktion mit Dioxynaphtalin in Eisessig und Salzsäure liefert eine deutliche Rotfärbung.

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII).

a) Aus dem Diol (II) durch partielle Oxydation. 400 mg Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal (IIa) wurden durch Lösen in absolutem Benzol und Eindampfen im Vakuum getrocknet und mit 1,3 g Aluminium-tert.butylat, 21 cm³ trockenem Aceton und 33 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit viel Äther und sodaalkalischer Seignettesalzlösung gründlich geschüttelt, die Ätherlösung mit Seignettesalz, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine Säule von 12 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Aus den mit absolutem Benzol und Benzol-Äther (3:1) erhaltenen Eluaten wurden durch Krystallisieren aus Pentan 240 mg Krystalle erhalten, die bei 128—132° schmolzen. Die späteren, mit absolutem Äther erhaltenen Eluate gaben noch eine merkliche Menge von Krystallen, die ebenfalls etwa bei 130° schmolzen, aber mit den obigen bei der Mischprobe eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergaben. Sie erwiesen sich als unverändertes Diol (IIa). Die 240 mg des oxydierten

[1]) Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung der Messung.

Produktes wurden nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert und gaben farblose Krystalle vom Smp. 135—136° und einer spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +62{,}1^0 \pm 2^0$ ($c = 2{,}173$ in Aceton).

22,0 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1{,}35^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

5,113 mg Subst. gaben 13,77 mg $CO_2$ und 4,53 mg $H_2O$ *(Ciba)*

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,51) Ber. C 73,37 H 9,64%
Gef. „ 73.45 „ 9,91%

Auch durch $1\frac{1}{4}$-stündiges Kochen von 1,94 g Diol (IIa) mit 2 g Aluminium-isopropylat, 20 cm³ Cyclohexanon und 150 cm³ absolutem Toluol wurde dasselbe Produkt in einer Ausbeute von 1 g erhalten. Es gibt die rote Farbreaktion mit Dioxynaphtalin und zeigt im U.V.-Absorptionsspektrum selektive Absorption (vgl. Kurve, theoretischer Teil). Es lässt sich im Hochvakuum bei 135° Badtemperatur und 0,01 mm Druck unzersetzt sublimieren.

b) Aus dem Acetat (VI) mit Alkali. 30 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat-(20) (VI) wurden mit der Lösung von 20 mg Kaliumhydroxyd in 6 cm³ reinem Methanol 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, wobei leichte Gelbfärbung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde 1 cm³ Wasser zugesetzt, mit Kohlendioxyd gegen Resorcingelb neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 28 mg. Er wurde in Benzol-Äther (5:1) gelöst, durch eine Säule von 200 mg Aluminiumoxyd filtriert und mehrmals mit demselben Gemisch nachgewaschen. Das eingedampfte Filtrat gab aus Äther-Pentan 20 mg farbloser, zu Büscheln vereinigter Nadeln vom Smp. 134—135°. Sie erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

c) Aus dem Acetat (VI) mit methylalkoholischer Salzsäure. 50 mg Acetat (VI) wurden mit 21 cm³ einer 1-proz. methylalkoholischen Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit wässriger Kaliumcarbonatlösung leicht alkalisch gemacht, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen einen öligen Rückstand, aus dem durch chromatographische Trennung 20 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal isoliert werden konnten. Das Produkt schmolz bei 135—135,5° und gab mit dem nach a) bereiteten bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung.

Acetylierung. Durch Acetylierung mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei 60° wird das Monoacetat (VI) vom Smp. 112 bis 113° erhalten (Mischprobe).

Semicarbazon. 0,1 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0,15 g krystallisiertes Natriumacetat wurden bis zur Verflüssigung verrieben, mit 15 cm³ absolutem Alkohol versetzt und das ausfallende Natriumchlorid durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit der Lösung von 100 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII) in 5 cm³ heissem absolutem Alkohol versetzt und die Mischung 1½ Stunden zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde der Alkohol im Vakuum teilweise entfernt, etwas Wasser zugegeben und bis zur bleibenden Trübung bei schwachem Vakuum weiter eingedampft. Beim Erkalten krystallisierte das Semicarbazon in Blättchen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser bei 220 bis 222° unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

1,234 mg Subst. gaben 0,108 cm³ $N_2$ (23°, 745 mm) *(Ciba)*
$C_{24}H_{39}O_4N_3$ (433,54) Ber. N 9,70; Gef. N 9,89%

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII).

0,5 g Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII) wurden in 40 cm³ Eisessig gelöst, bei Zimmertemperatur mit 30 cm³ 2-n. wässriger Schwefelsäure versetzt und 16 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die klare Lösung wurde hierauf in Wasser eingegossen und die dadurch ausgeschiedenen Flocken abzentrifugiert, mit etwas Kaliumhydrogencarbonatlösung und viel Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das farblose Pulver wurde in möglichst wenig heissem Dioxan gelöst und mit Äther bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehen über Nacht schied sich der Oxy-aldehyd (VIII) in kugeligen Drusen aus. Sie wurden mit Aceton-Äther gewaschen und schmolzen bei 204 bis 206° (unter Zersetzung). Eine zweite Fraktion wurde beim Eindunsten der Mutterlauge erhalten. Die Ausbeute betrug 200 mg. Aus den übrigbleibenden Mutterlaugen liessen sich durch Petroläther noch 100 mg eines amorphen, pulverigen Produktes ausfällen. Zur Reinigung wurden die Krystalle in Dioxan gelöst, die filtrierte Lösung im Vakuum rasch zum Sirup eingedampft und dieser mit etwas Aceton verflüssigt. Die bald einsetzende Krystallisation wurde durch Ätherzusatz möglichst vervollständigt. Es wurden farblose, doppelt zugespitzte, zu Rosetten vereinigte Prismen erhalten, die bei 206 bis 208° (Zersetzung) schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $\alpha_D^{20}$ 84° ± 2° ($c$ = 0,96 in Dioxan). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

2,661 mg Subst. gaben 7,43 mg $CO_2$ und 2,22 mg $H_2O$ *(Ciba)*
$C_{21}H_{30}O_3$ (330,44) Ber. C 76,31 H 9,16%
Gef. „ 76,21 „ 9,34%

Der Oxy-aldehyd ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln wie Äther, Aceton und Alkohol schwer löslich, relativ gut lösen Chloro-

form und Dioxan. Gegen alkalische Silberdiamminlösung zeigt er starkes Reduktionsvermögen und gibt mit Dioxynaphtalin eine positive Aldehydreaktion. Im Hochvakuum ist er nicht unzersetzt sublimierbar. Eine kleine Probe wurde im Molekularkolben bei 0,005 mm längere Zeit auf 220—240° erhitzt, wobei unter allmählicher Zersetzung teilweise Verflüchtigung eintrat. Das Destillat gab aus wenig Aceton-Äther Krystalle, die bei 146—150° schmolzen.

Disemicarbazon. 50 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 75 mg krystallisiertes Natriumacetat wurden bis zur Verflüssigung verrieben, mit 15 cm³ absolutem Alkohol versetzt und das ausfallende Natriumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wurde mit der Lösung von 50 mg Oxy-aldehyd (VIII) in 5 cm³ absolutem Alkohol versetzt und die Mischung 2½ Stunden gekocht, wobei sich das Disemicarbazon abschied. Es wurde abgenutscht, mit Alkohol und Äther gewaschen, zweimal mit Wasser ausgekocht und wieder mit Alkohol und Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug etwa 40 mg. Der Stoff ist, wie zu erwarten, in den meisten Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen färbt er sich von 200° an allmählich braun, ist aber bei 300° noch nicht geschmolzen. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 110° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,964 mg Subst. gaben 0,158 cm³ $N_2$ (23°, 737 mm) *(Ciba)*

$C_{23}H_{36}O_3N_6$ (444,56) Ber. N 18,91; Gef. N 18,33%

Rück-acetalisierung des Aldehyds (VIII). 180 mg Oxy-aldehyd (VIII) wurden mit 20 cm³ Methanol aufgekocht, wobei nur teilweise Lösung eintrat. Dann wurden 0,8 cm³ einer 24-proz. methylalkoholischen Salzsäure zugefügt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es trat dabei fast vollständige Lösung ein. Hierauf wurde mit wässriger Pottaschelösung leicht alkalisch gemacht, das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand lieferte durch chromatographische Reinigung und Umkrystallisieren aus Äther-Hexan 55 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII) vom Smp. 131—131,5°. Die Mischprobe mit authentischem Material zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Desoxy-corticosteron (X) aus Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII). 37 mg Oxy-aldehyd (VIII) wurden mit 0,65 cm³ absolutem Pyridin 5½ Stunden in Kohlendioxydatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden weitere 0,5 cm³ Pyridin sowie 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid zugegeben und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit ver-

dünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der teilweise krystallisierte Rückstand wurde über eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die aus Benzol-Äther (3:1) eluierten Anteile gaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol 10 mg farbloser Krystalle vom Smp. 161 bis 162,5°. Die Mischprobe mit reinem Desoxy-corticosteron-acetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-acetat (IX).

250 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII) wurden in 10 cm³ trockenem Pyridin gelöst, mit 2,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde in Wasser gegossen, die ausgeschiedenen Flocken abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Sie wurden in wenig Dioxan unter Erwärmen in siedendem Wasserbad gelöst und die erkaltete Lösung mit Äther und Petroläther bis zur eben beginnenden Trübung versetzt, worauf sich beim Stehen das Acetat (IX) in farblosen, gut ausgebildeten Kryställchen ausschied, die bei 255—256° unter Gelbfärbung schmolzen. Die Ausbeute betrug etwa 200 mg. Der Stoff ist in den meisten organischen Lösungsmitteln etwas leichter löslich als der freie Oxy-aldehyd und gibt wie dieser mit Dioxynaphtalin in Eisessig und Salzsäure eine Rotfärbung, die allerdings etwas langsamer eintritt als beim freien Aldehyd. Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 90° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,388 mg Subst. gaben 11,91 mg $CO_2$ und 3,49 mg $H_2O$ *(Ciba)*

0,174; 0,134 mg Subst. in 3,710; 3,360 mg Campher gaben $\Delta = 1{,}4°$; 1,6° *(Schoeller)*

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,48) Ber. C 74,14 H 8,66% Mol.-Gew. dimolekular 745
„ „ „ trimolekular 1117
Gef. „ 74,02 „ 8,90% „ „ 1345; 950

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +56° \pm 2°$ ($c = 0{,}990$ in Dioxan). Auch dieser Stoff liess sich im Hochvakuum nicht sublimieren.

Acetalisierung. 80 mg des acetylierten Aldehyds (IX) wurden in 2 cm³ heissem Dioxan gelöst, nach Zugabe von 24 cm³ absolutem Methanol auf Zimmertemperatur abgekühlt, dann mit 1 cm³ einer 24-proz. methylalkoholischen Salzsäure versetzt und 16 Stunden bei dieser Temperatur stehen gelassen. Nach Zugabe der zur Neutralisation nötigen Menge von Kaliumcarbonat in viel Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab bei der chromatographischen Trennung 13 mg relativ leicht eluierbares Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat-(20) (VI) vom Smp. 112—113° (Mischprobe). Ferner als schwerer eluierbaren Anteil 35 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-

dimethylacetal (VII) vom Smp. 133—134° (Mischprobe). Wurde die Acetalisierung durch einstündiges Kochen vorgenommen, so ergab die Aufarbeitung neben amorphen Anteilen nur freies Oxy-acetal (VII) in einer Ausbeute von ca. 20%. Schmelzpunkt und Mischprobe 133—134°.

Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XII).

2,3 g Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21) (XI) (es wurde ein rohes, nicht krystallisiertes Produkt verwendet) wurden in einer geräumigen Ampulle in absolutem Benzol gelöst, durch völliges Eindampfen im Vakuum getrocknet und mit 16 g Äthyl-mercaptan übergossen. Die Substanz ging beim Umschwenken bald in Lösung, worauf unter Kühlung 450 mg trockenes Salzsäuregas eingeleitet wurden; es trat dabei leichte Trübung ein. Die Ampulle wurde verschmolzen und 4 Tage bei 16° stehen gelassen, wobei sich ein geringer Niederschlag absetzte. Es wurde nun viel Äther zugegeben, zunächst mit starker wässriger Pottaschelösung in Gegenwart von Eis, dann noch mehrmals mit wässriger Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Neutralteile verblieben 2,4 g eines gelben, dicken Sirups. Aus den alkalischen Auszügen liessen sich 420 mg einer krystallisierten Säure erhalten, die bei 264—266° schmolz und in Form des bei 166—168° schmelzenden Methylesters als 3-Oxy-ätiocholen-(5)-säure identifiziert wurde.

Der Neutralteil wurde zur Reinigung über eine Säule von 72 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert. Aus den mit Benzol eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 780 mg farbloser Blättchen erhalten, die bei 124—125° schmolzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{21} = +137{,}6^0 \pm 3^0$ ($c = 2{,}0712$ in Aceton) zeigten.

20,7 mg ± 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2{,}85^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

5,262 mg Subst. gaben 13,220 mg $CO_2$ und 4,22 mg $H_2O$ *(Schoeller)*
7,267 mg Subst. gaben 8,06 mg $BaSO_4$ *(Schoeller)*

$C_{25}H_{40}O_2S_2$ (436,69) Ber. C 68,75 H 9,23 S 14,68%
Gef. „ 68,56 „ 8,98 „ 15,23%

Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal-acetat-(3).

50 mg Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XII) wurden in 100 mg Pyridin gelöst, mit 50 mg Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure unter Eiszusatz, dann mit Soda und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die sich beim Stehen aus-

scheidenden Krystalle wurden abgenutscht und nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Sie schmolzen bei 130—132° und zeigten eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{17} = +149{,}5^0 \pm 3^0$ ($c = 1{,}975$ in Aceton).

20,0 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +2{,}95^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

4,812 mg Subst. gaben 11,935 mg $CO_2$ und 3,80 mg $H_2O$ *(Schoeller)*
6,751 mg Subst. gaben 6,82 mg $BaSO_4$ *(Schoeller)*

$C_{27}H_{42}O_3S_2$ (478,73) Ber. C 67,73 H 8,84 S 13,40%
Gef. „ 67,70 „ 8,83 „ 13,88%

Pregnen-(4)-dion-(3,20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XIII).

160 mg Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XII) wurden in absolutem Benzol gelöst und durch völliges Eindampfen getrocknet. Nach Zusatz von 500 mg Aluminium-tert.butylat, 10 cm³ trockenem Aceton und 15 cm³ absolutem Benzol wurde 30 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther und gesättigter Seignettesalzlösung zerlegt, die Ätherschicht mit Seignettesalzlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 160 mg eines Sirups, der über eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Aus den mit Benzol-Pentan (10:3) erhaltenen Eluaten wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 105 mg farblose, lange Nadeln gewonnen, die bei 94—96° schmolzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +258{,}2^0 \pm 6^0$ (c = 1,581 in Aceton) zeigten.

15,8 mg ± 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +4{,}08^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

4,852 mg Subst. gaben 12,285 mg $CO_2$ und 3,70 mg $H_2O$ *(Schoeller)*
3,258 mg Subst. gaben 3,580 mg $BaSO_4$ *(Schoeller)*

$C_{25}H_{38}O_2S_2$ (434,55) Ber. C 69,07 H 8,81 S 14,76%
Gef. „ 69,07 „ 8,46 „ 15,14%

Die Substanz zeigt im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 242 mμ und log ε = ca. 4,2 (in Alkohol)[1]).

[1]) Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

## Curriculum vitae.

Als ältester Sohn des Hans Walter Schindler, Bankbeamter, und seiner Gattin Amalie, geb. Singer, wurde ich, Hans Walter Schindler, am 2. Juni 1912 in Basel, meiner Vaterstadt, geboren. In Birsfelden trat ich 1919 in die Primärschule und 1924 in die ehemalige Realschule in Basel ein. Im Jahre 1933 bestand ich am Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium in Basel im Frühling die Matura. Trotzdem mein lieber Vater kurz darauf starb, widmete ich mich dem Studium der Pharmazie an der Universität Basel, bestand im Frühling 1935 die pharmazeutisch-naturwissenschaftliche Prüfung und absolvierte das Praktikum unter Herrn Apotheker M. W. Markees in der Sevogelapotheke und legte nach dessen Beendigung im Herbst 1936 die pharmazeutische Assistentenprüfung ab. Das obligatorische Assistentenjahr absolvierte ich in der Sonnenapotheke unter Herrn Apotheker M. Marty. Vom Herbst 1937 bis Frühling 1939 widmete ich mich an der pharmazeutischen Anstalt Basel zuerst unter der Leitung von Prof. Zörnig und später unter der Leitung von Prof. Reichstein dem Fachstudium und bestand am 6. März 1939 die eidgenössische pharmazeutische Fachprüfung. Im April 1939 begann ich unter Anregung und Leitung von Herrn Prof. Dr. ing. T. Reichstein meine vorliegende Dissertation, die ich im Dezember 1940 abschloss.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren: Doerr, Edlbacher, Erlenmeyer, Fichter, Hagenbach, Jezler, Leupin, Reichstein, Ruggli, Rupe, Senn, Viollier, Vischer, Zörnig.

Ich möchte nicht unterlassen, auch an dieser Stelle

Herrn Professor Dr. T. REICHSTEIN

meinen herzlichen Dank auszusprechen für die Hilfe jeder Art, die er mir immer angedeihen liess und für die vielen Anregungen, die ich von ihm empfangen durfte.